

OCENA RÓWNOWAGI AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO PODCZAS BIERNEJ PIONIZACJI U DZIECI Z MIGRENA

The analysis of autonomic nervous system balance during a passive tilting in children with migraine

Aleksandra GERGONT^{1,2}
Sławomir KROCZKA¹

¹ Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

² Pracownia Neurosonografii Dopplerowskiej i Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

Kierownik Katedry i Ordynator Kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Marek Kaciński
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków
tel./fax 12-658-18-70, e-mail: neupedkr@cm-uj.krakow.pl

Ten projekt badawczy jest realizowany jako praca statutowa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego Nr K/ZDS/002515.

Streszczenie

Podstawy: Migrenie towarzyszą objawy dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, dlatego podejrzenie dysautonomii budzi duże zainteresowanie.

Cel: Celem tej prospektywnej pracy jest ocena równowagi autonomicznego układu nerwowego podczas testów stymulacyjnych, a szczególnie podczas biernej pionizacji u dzieci z migreną.

Materiał i metody: Do obecnego badania zakwalifikowano 10 dzieci z migreną w wieku 12–17 lat oraz 10 dzieci z grupy kontrolnej. Kryterium wykluczającym była padaczka oraz choroby autonomicznego układu nerwowego. Badanie wykonano za pomocą Task Force Monitor w spoczynku, podczas 10 minut biernej pionizacji, a następnie w pozycji leżącej (przeprowadzono test izometrycznego skurczu przedramienia, stymulacji zimnem oraz pogłębionych oddechów).

Wyniki: Za pomocą t testu wykazano, że wartości RRI (RR-interwał) w teście HG są istotnie różne od wartości RRI spoczynkowego w grupie dzieci z migreną. W pozostałych testach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dziećmi z migreną i grupą kontrolną.

Wnioski: Wstępne wyniki badania nie wskazują na zaburzenia równowagi autonomicznego układu nerwowego podczas biernej pionizacji u dzieci z migreną. Różnice

stwierdzone podczas izometrycznego skurczu przedramienia wymagają potwierdzenia w większej grupie dzieci.

Słowa kluczowe: migrena, autonomiczny układ nerwowy, dzieci

Abstract

Background: Migraine is associated with symptoms of autonomic dysfunction, therefore dysautonomia become the issue of interest.

Aim: The aim of this prospective research was the analysis of autonomic balance during tests stimulating autonomic nervous system, especially during head up tilt test.

Material and methods: The examined group consisted of 10 children with migraine aged 12–17 and the control group of 10 children without headaches. The criteria of exclusion were epilepsy and autonomic nervous system disorders. The examination was performed using Task Force Monitor, as a basal measurements and recordings during 10 minutes of passive tilting, hand grip (HG), cold pressor test and hyperventilation in the lying position.

Results: Using a t test it was established that there were significant differences of RRI (heart rate interval) during HG between migraine patients and controls. The results of other tests were similar in both groups.

Conclusions: Preliminary data in children with migraine does not suggest disordered autonomic balance during passive tilting. Differences detected during hand grip should be confirmed in a larger population.

Key words: migraine, autonomic nervous system, children

Wstęp

Migrena od wielu lat jest analizowana w kontekście zaburzeń autonomicznego układu nerwowego – ANS. Wynika to z jednej strony z symptomatologii samych napadów, podczas których bólowi głowy towarzyszą dodatkowe objawy ze strony przewodu pokarmowego, skóry i źrenic. Z drugiej strony pomimo licznych badań patomechanizm migreny jest nie do końca poznany. Ważnym aspektem badań jest poszukiwanie mechanizmów prowadzących do udaru mózgu, częstszego u młodych osób z migreną z aurą, ale też większego ryzyka udaru mózgu w wieku starszym. Ustalono bowiem, że ryzyko udaru jest 2,2-krotnie większe u osób z migreną niż w populacji ogólnej, szczególnie w zakresie krążenia podstawno-kręgowego [1]. Migrena traktowana jest przez autorów badań jako dysautonomia, z zaburzeniami dotyczącymi głównie układu noradrenergicznego [2]. Jednak objawy obserwowane podczas napadu migreny to także manifestacja pobudzenia przywspółczulnego, jak łzawienie

czy nastrzyknięcie spojówek. Przyjmuje się nawet, że napad migreny służy zachowaniu homeostazy poprzez reakcję wycofania się z aktywności, a ból ma cechy raczej trzewnego niż neuropatycznego [3]. Składa się on z fazy prodromalnej z wahaniami nastroju, zaburzeniami uwagi, sennością, ziewaniem, zmęczeniem, zaburzeniami apetytu, i to zarówno jego zwiększeniem, jak i brakiem. Kolejną fazą jest ból głowy, a podczas niektórych napadów aura. Fono-, foto- i osmofobia towarzyszą wymiotom, a chory unika najmniejszego nawet wysiłku umysłowego i fizycznego. W fazie zdrowienia (postdromalnej) wywołanej przez sen lub wymioty utrzymują się jeszcze zaburzenia nastroju, uwagi oraz ziewanie. Wyniki badań różniących się metodologią (ocena reaktywności wazomotorycznej i odruchów sercowo-naczyniowych, pupilometria, poziom katecholamin), i to zarówno w czasie napadu migreny, jak i po jego ustąpieniu, nie dały jednoznacznej odpowiedzi co do roli ANS, sugerując niedoczynność lub przeciwnie nadczynność współczulnej jego części [4].

Cel

Celem tej prospektywnej pracy jest ocena równowagi autonomicznego układu nerwowego podczas testów stymulacyjnych ANS, a szczególnie podczas biernej pionizacji u dzieci z migreną.

Materiał i metody

Do badania zgodnie z prospektywną rejestracją zakwalifikowano 10 dzieci w wieku 12–17 lat hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy rozpoznano u nich migrenę [5]. W grupie tej było 5 dzieci płci żeńskiej i 5 płci męskiej w wieku 12–17 lat, u 4 z nich rozpoznano migrenę bez aury, u 6 z aurą (u 5 z aurą wzrokową, u jednego dysfatyczną). U dzieci z migreną wyniki MR były również prawidłowe, z wyjątkiem poszerzenia przestrzeni Virchowa-Robina u 3 dzieci, a u jednego dziecka niewielkiej torbieli szyszynki. Grupę kontrolną stanowiło 10 dzieci bez bólu głowy, w tym 5 zdrowych ochotników oraz 5 dzieci, które przebyły obwodowe zapalenie nerwu twarzowego. Kryteriami wykluczającymi była padaczka oraz choroby układu nerwowego obwodowego i ANS.

Badanie ANS wykonano za pomocą Task Force Monitor (TFM), który umożliwia ocenę parametrów pozwalających określić równowagę współczulnej i przywspółczulnej części ANS, w tym ocenę zmienności rytmu serca, HRV, oceniając RR (ciśnienie tętnicze), HR (rytm serca), RRI (RR-interwał, ocenia HRV w domenie czasowej) oraz proporcje zmienności rytmu o niskich częstotliwościach (LF) do wysokich częstotliwości (HF) pozwalający ocenić domenę częstotliwościową (LF/HF dla HRV oraz RR).

Badanie przeprowadzono w okresie międzybólowym, minimum 3 dni po ustąpieniu bólu, początkowo w pozycji leżącej, a następnie podczas biernej pionizacji na stole pochyleniowym z podpórką pod stopami oraz pasami zabezpieczającymi. Nie stosowano prowokacji farmakologicznej. Badani przebywali przez 10 minut w pozycji pod kątem 70°. Dodatkowo u chorych leżących wykonano 3 próby stymulacyjne ANS, trwające jedną minutę, w tym test izometrycznego skurczu przedramienia (HG), test pogłębionych oddechów z częstością 6/min (HV) oraz test zanurzenia ręki w wodzie o temperaturze 4°C (CPT).

Do analizy statystycznej ze względu na małą grupę zastosowano średnią, odchylenie standardowe, medianę i zakres pomiędzy 25. a 75. percentylem. Zastosowano również test nieparametryczny ANOVA oraz t test i test Kruskala-Wallisa.

Badanie uzyskało aprobatę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (Nr KBET/188/B/2011).

Wyniki

Po przeprowadzeniu analizy porównawczej obu grup wykonano analizę porównawczą wyników uzyskanych w trakcie poszczególnych testów i zestawiono z wynikami uzyskanymi w spoczynku. Za pomocą t testu wykazano, że wartości RRI w teście HG były istotnie różne od wartości RRI spoczynkowego w grupie dzieci z migreną ($p = 0,0053$). Wyniki te przedstawiono w Tabeli I.

Tabela I. Wyniki analizy RRI w spoczynku i podczas testu izometrycznego skurczu przedramienia u dzieci z migreną

N = 10 badanych	Błąd standardowy 12,8222	SD 40,5475
Średnia 46,9	95% 17,8941	tValue 3,66
p = 0,0053		

Z kolei u dzieci z grupy kontrolnej wartości RRI w tym teście nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w spoczynku, co przedstawia Tabela II. Różnica pomiędzy obu grupami jest istotna statystycznie.

Tabela II. Wyniki analizy RRI w spoczynku i podczas testu izometrycznego skurczu przedramienia u dzieci z grupy kontrolnej

N = 10 badanych	Błąd standardowy 34,7122	SD 109,8
Średnia 73,4	95% -5,1245	tValue 2,11
p = 0,0636		

W teście pionizacyjnym badane parametry zmieniały się u badanych dzieci w porównaniu z wynikami uzyskanymi w spoczynku, jednak pomiędzy badanymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic. Wyniki analizy RRI podczas pionizacji przedstawiają Tabele III i IV.

Tabela III. Wyniki analizy RRI u dzieci z migreną podczas biernej pionizacji i w spoczynku

N = 10 badanych	Błąd standardowy 9,8948	SD 31,2900
Średnia 208,2	95% 17,8941	tValue 21,04
p < 0,0001		

Tabela IV. Wyniki analizy RRI u dzieci z grupy kontrolnej podczas biernej pionizacji i w spoczynku

N = 10 badanych	Błąd standardowy 32,6323	SD 103,2
Średnia 216,3	95% 142,5	tValue 6,63
p < 0,0001		

Podobnie nie stwierdzono istotnych różnic parametrów pomiędzy grupami dzieci z migreną i grupą kontrolną w pozostałych testach stymulacyjnych ANS, w tym HV i CPT. Tabele V i VI przedstawiają wyniki analizy zmian HR uzyskanych podczas testu hiperwentylacji w odniesieniu do wyników spoczynkowych.

Tabela V. Wyniki analizy zmian czynności serca w spoczynku i hiperwentylacji u dzieci z migreną

N = 10 badanych	Błąd standardowy 3,3348	DF 9
Średnia -4,9, SD 10,5457	95% -12,4439	tValue 147
p = 0,1758		

Tabela VI. Wyniki analizy zmian czynności serca w spoczynku i hiperwentylacji u dzieci z grupy kontrolnej

N = 10 badanych	Błąd standardowy 1,7321	DF 9
Średnia 0, SD 5,4772	95% -3,9182	tValue 0,0
p = 1,00		

Dyskusja

Strukturami wewnątrzczaszkowymi wrażliwymi na ból są naczynia i opony. Główne tętnice, tworzące koło naczyniowe Willisa, otrzymują włókna współczulne ze zwojów szyjnych, a przywspółczulne ze zwojów klinowo-podniebiennych i usznych. Włókna czuciowe dochodzące do struktur czaszkowych pochodzą natomiast z nerwu i zwoju trójdzielnego, a ich stymulacja wywołuje uwalnianie SP (substancji P) oraz CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że elektryczna stymulacja zwoju trójdzielnego wywołuje degranulację mastocytów, rozszerzenie naczyń oponowych i wyznaczenie białek osoczowych, a więc zmiany typowe dla neurogennego zapalenia stwierdzanego podczas napadu migreny. Czynnikiem stymulującym pobudzenie układu trójdzielno-naczyniowego może być fala szerzącej się depresji korowej. Następnym etapem zaś jest pobudzenie struktur pnia mózgu, takich jak substancja szara okołowodociągowa (PAG). Z kolei stymulacja nerwu błędnego wykazywała efekt antynocyceptywny. Na odruch trójdzielno-przywspółczulny składają się przedzwojowe włókna przywspółczulne, które unerwiają naczynia mózgowe i gruczoły łzowe. Ich pobudzenie skutkuje aktywacją okołonaczyniowych nocyceptorów i tym samym uczestniczą one w regulacji intensywności bólu [6].

Ośrodkowa kontrola ANS jest asymetryczna, prawa półkula bowiem wpływa na SNS, a lewa na PNS [7]. Podczas napadów migreny objawy aktywacji przywspółczulnej występują u 73% pacjentów i często obustronnie. Są to łzawienie, blokada nosa, obrzęk okolic oczodołu, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie

wydzielania śliny, niekiedy biegunka i częste oddawanie moczu. Objawy te wydają się u osób z migreną mniej nasilone i raczej obustronne, czyli odmienne niż w klastrowym bólu głowy [8]. Efekt pobudzenia przywspółczulnego może być zniesiony za pomocą lidokainy podanej donosowo. Włókna PNS zawierające acetylocholinę VIP oraz NO, które rozszerzają naczynia, unerwiają naczynia wewnątrzczaszkowe, mogą uczestniczyć w patomechanizmie migreny oraz sensytyzacji [9]. Grupa dzieci objętych obecnymi badaniami jest zbyt mała, by można było odróżnić dzieci z bólem głowy dominującym po jednej stronie.

Wyniki badań przeprowadzonych u chorych z migreną w różnym wieku w okresie międzybólowym nie są zgodne i wskazują na prawidłową funkcję ANS, hipofunkcję lub nadaktywność współczulną czy też niewydolność przywspółczulną. Również badania przepływu mózgowego krwi nie są jednoznaczne, wskazują bowiem na zmniejszony lub prawidłowy przepływ krwi w tętnicach mózgowych w badaniach dopplerowskich. W dyskusji wyniki badań dotyczących funkcji ANS w czasie napadu migreny i w okresie międzybólowym przedstawiono w Tabeli VII. Pominęto w niej jednak wyniki wskazujące na brak różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej. W tabeli VIII z kolei przedstawiono wyniki prac dotyczących reakcji sercowo-naczyniowych u chorych z migreną.

Tabela VII. Wyniki badań autonomicznego układu nerwowego u chorych z migreną z aurą i bez aury

Autor, rok	Rodzaj migreny	W czasie napadu	W okresie międzybólowym
Gomi et al., 1989 [10]	Z aurą i bez aury		Ocena potliwości po stymulacji pilokarpiną, hipofunkcja SNS
Mikamo et al., 1989 [11]	Z aurą i bez aury		Zmniejszenie poziomu NA we krwi
Herman, 1983 [12]	Z aurą i bez aury	SNS hipofunkcja	SNS hipofunkcja: reakcja źrenic na kokainę
Micieli et al., 1989 [13]	Z aurą i bez aury		Reakcje źrenic: SNS hiperfunkcja, PNS hipofunkcja
Yakinci et al., 1999 [19]	Z aurą i bez aury		HG: większy wzrost skurczowego RR

NA – noradrenalina, SNS – układ współczulny

Tabela VIII. Odruchy sercowo-naczyniowe u chorych z migreną z aurą i bez aury, w spoczynku i podczas testu pionizacyjnego, z uwzględnieniem układu współczulnego oraz przywspółczulnego

Autor, rok	Rodzaj migreny	W czasie napadu	W okresie międzybólowym
Mikamo, et al., 1989 [11]	Z aurą i bez aury		Zmniejszenie RR w czasie TT
Martin et al., 1992 [14]	Z aurą i bez aury		Zmniejszenie odpowiedzi HR na HV oraz BP po 2 min TT
Pogacnik et al., 1993 [15]			Mniejszy wzrost HR w odpowiedzi na HG
Thomsen et al., 1995 [16]	Z aurą i bez aury		Zmniejszenie wskaźnika Valsalvy, hipofunkcja PNS
Thomsen et al., 1995 [17]	Bez aury	Zmniejszenie przepływu krwi w MCA po stronie bólu	
Perciaccante et al., 2007	Z aurą		Zmniejszenie HRV, ryzyko zmian sercowo-naczyniowych

HR – czynność serca/min, HRV – zmienność rytmu serca, PNS – układ przywspółczulny, RR – ciśnienie tętnicze, SNS – układ współczulny, TT – test pionizacyjny

Uzyskane dotychczas wyniki badania przeprowadzonego u 10 dzieci z migreną i 10 z grupy kontrolnej pozwoliły na wykazanie istotnych różnic w teście HG w zakresie RRI oraz współczynnika analizy czasowej HRV. Badanie to jest kontynuowane, zatem można będzie wyróżnić z czasem dzieci z migreną z aurą i bez aury oraz dzieci z młodszej grupy wiekowej i młodzież. W innych badaniach wykazano bowiem odmienną reaktywność naczyniową w zależności od wieku. Wyższe wartości skurczowe RR zarejestrowano podczas HG u młodszych dzieci. U dorosłych natomiast zarejestrowano mniejszy wzrost RR u chorych z migreną [18–20]. Inni autorzy nie stwierdzili istotnych zmian pomiędzy grupą osób z migreną i grupą kontrolną w tym teście stymulacyjnym. Próbuje oni wytłumaczyć te różnice nadreaktywnością ANS w młodszej grupie wiekowej, jednak w przebiegu aktywnych strategii postępowania, podczas gdy dorośli z migreną rozwijają bierność i prezentują raczej zachowania typowe dla tłumionej agresji i wyuczonej bezradności, co może mieć związek z aktywnością serotonergiczną jąder szwu lub okołowodociągowej istoty szarej [18].

Wstępne wyniki pozostałych testów stymulacyjnych nie wykazały istotnych różnic pomiędzy chorymi z migreną i grupą kontrolną, zatem reaktywność ANS była podobna podczas 10 minut bierność pionizacji, HV i CPT.

Podsumowanie

Wstępne wyniki badania nie wskazują na zaburzenie równowagi autonomicznego układu nerwowego podczas biernej pionizacji u dzieci z migreną. Różnice stwierdzone podczas izometrycznego skurczu przedramienia wymagają potwierdzenia w większej grupie dzieci.

Piśmiennictwo

- [1] Becker C., Robert GP., Almquist P.M. et al., *Migraine and the risk of stroke, TIA or death in the UK*. Headache 2007; 47: 1374–1384.
- [2] Cortelli P., Cevoli S., Bonavina G. et al., *Do changes of ANS in migraine subjects play a pathogenetic role?* J. Headache Pain 2001; 2: 73–77.
- [3] Bennett G.J., *Neuropathic pain: a crisis of definition?* Anesth. Analg. 2003; 97: 619–620.
- [4] Melek I.M., Seyfeli E., Duru M. et al., *Autonomic dysfunction and cardiac repolarization abnormalities in patients with migraine attacks*. Med. Sci. Monit. 2007; 13: 47–49.
- [5] Headache Classification Committee of the International Headache Society, *The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed.* Cephalalgia 2004; 24 (Suppl. 1): 24–149.
- [6] Benarroch E.E., *Pain-autonomic interactions*. Neurol. Sci. 2006; 27 (Suppl. 2): 130–133.
- [7] Avnon Y., Nitzan M., Sprecher E. et al., *Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs*. Brain 2004; 9: 2099–2108.
- [8] Lai T.H., Fuhl J.L., Wang S.J., *Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009; 80: 1116–1119.
- [9] Yarnitsky D., Goor-Aryeh I., Bajwa Z.H. et al., *Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine*. J. Head Face Pain 2003; 4: 704–714.
- [10] Gomi S., Gotoh F., Komatsumoto S. et al., *Sweating function and retinal vasomotor reactivity in migraine*. Cephalalgia 1989; 9: 179–185.
- [11] Mikamo K., Takeshima T., Takahashi K., *Cardiovascular sympathetic hypofunction in muscle contraction headache and migraine*. Headache 1989; 29: 86–89.
- [12] Herman P., *The pupil and headaches*. Headache 1983; 23: 102–105.
- [13] Micieli G., Tassorelli C., Magri M. et al., *Vegetative imbalance in migraine. A dynamic TV pupillometric evaluation*. Funct. Neurol. 1989; 4: 105–111.
- [14] Martin R., Ribera C., Moltò J.M. et al., *Cardiovascular reflexes in patients with vascular headache*. Cephalalgia 1992; 12: 360–364.
- [15] Pogacnik T., Sega S., Pecknik B. et al., *Autonomic function testing in patients with migraine*. Headache 1993; 33: 545–550.

- [16] Thomsen L.L., Iversen H.K., Boesen F., *Transcranial Doppler and cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks*. Brain 1995; 118: 1319–1327.
- [17] Thomsen L.L., Iversen H.K., Olesen J., *Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura*. Cephalalgia 1995; 15: 109–116.
- [18] Ebinger F., Kruse M., Just U., Rating D., *Cardiorespiratory regulation in migraine. Results in children and adolescents and review of the literature*. Cephalalgia 2006; 26: 295–309.
- [19] Yakinci C., Mungen B., Er H. et al., *Autonomic nervous system function in childhood migraine*. Pediatr. Int. 1999; 41: 529–533.
- [20] Ostertag D., Strittmatter M., Schimrig K., *Autonomic dysfunction in migraine and tension-type headache-a pilot study*. Schmerz 1998; 12: 25–29.